

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**

(11)Publication number : 07-101856

(43)Date of publication of application : 18.04.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/19  
A61K 31/19  
A23G 3/30  
A61K 9/20  
A61K 47/32

(21)Application number : 06-054421

(71)Applicant : BLOCK DRUG CO INC

(22)Date of filing : 01.03.1994

(72)Inventor : NAPOLITANO NEIL J

YEH KUO-CHEN

SENA FRANK J

OTHS PHIL J

ROQUE MANUEL M

(30)Priority

Priority number : 93 25174 Priority date : 02.03.1993 Priority country : US

(54) **SOLID FORM PREPARATION PRODUCT FOR RELIEVING XEROSTOMIA SYMPTOM**

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a solid form preparation product comprising a lubricating polymer and a sialogogue and useful for relieving xerostomia syndrome and reducing symptoms thereof.

CONSTITUTION: This solid form preparation product comprises 0.001-50 wt.% lubricating polymer comprising polyethylene oxide and 0.1-2 wt.% sialogogue (e.g. citric acid) as an active ingredient in a non-cariogenic carrier. Further, the preparation contains a mineral ion source and a fluorine source. The carrier contains sorbitol or a combination of the sorbitol with xylitol, and the polyethylene oxide is used alone or in a mixture with a mucin, a cellulose gum, a polycarboxiphil, etc. The preparation can be formed into a pharmaceutical form of a troche, a tablet, a chewing gum, a pill, etc.

(19) 日本特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-101856

(43) 公開日 平成7年(1995)4月18日

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A 6 1 K 31/18  A 2 3 G 3/30 A 6 1 K 9/20 47/32	識別記号 A C J A G Z  B Z	序内整理番号 9454-4C 9454-4C	P I	技術表示箇所
審査請求 未請求 請求項の数12 F D (全 8 頁)				
(21) 出願番号	特願平6-54421		(71) 出願人	591090218 ブロック・ドラッグ・カンパニー・インコーポレイテッド BLOCK DRUG COMPANY INCORPORATED アメリカ合衆国ニュージャージー州ジャージー・シティ、コーネリソン・アベニュー257番
(22) 出願日	平成6年(1994)3月1日		(72) 発明者	ネイル・ジェイ・ナポリタノ アメリカ合衆国 07023 ニュージャージー州 ファンウッド シャディ ランド 11
(31) 優先権主張番号	0 8 / 0 2 5 , 1 7 4		(74) 代理人	弁理士 秋元 輝雄
(32) 優先日	1993年3月2日		最終頁に続く	
(33) 優先権主張国	米国 (US)			

(54) 【発明の名称】 □腔乾癆症状軽減のための固形調剤形態製造物

(57) 【要約】

【目的】 本発明は、□腔乾癆症候群の救済・症状の軽減のための、固形調剤形態製造物に関し、本発明によって、□腔乾癆症状を軽減することができる固形調剤形態製造物を提供することである。

【構成】 薬学的に許容されている実質的に非脂溶性の担体中に、ポリエチレンオキサイドを含む潤滑ポリマーおよび□腔液促進剤を含んでなる、固形調剤形態製造物である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 口腔乾燥症候群の救済・症状軽減のための固形製造物であって、薬学的に認可され実質的に非腫瘍性の担体中にポリエチレンオキサイドを含む潤滑ポリマーと唾液促進剤を含んでなる固形製造物。

【請求項2】 唾液促進剤が、薬学的に認可されている有機酸であることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の固形製造物。

【請求項3】 薬学的に認可されている有機酸がクエン酸であることを特徴とする特許請求の範囲第2項に記載の固形製造物。

【請求項4】 潤滑ポリマーがポリエチレンオキサイドをムチン、ポリカルボフィル、あるいはセルロースガムとの混合として含んでいることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の固形製造物。

【請求項5】 該固形製造物がミネラルイオン源およびフッ素源を含んでなることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の固形製造物。

【請求項6】 該固形製造物中に、該唾液促進剤が0.1～2%の量で存在し、該潤滑ポリマーが0.001～50%の量で存在し、ミネラルイオン源が0.1～15%の量で存在し、フッ素源が0.1～100ppmの量で存在し、担体が20～99%の量で存在する事を特徴とする特許請求の範囲第5項に記載の固形製造物。

【請求項7】 担体がソルビトールを含んでなることを特徴とする特許請求の範囲第1項に記載の固形製造物。

【請求項8】 担体がキシトール60%以下との組合わせてソルビトール40～98%を含んでなることを特徴とする特許請求の範囲第7項に記載の固形製造物。

【請求項9】 潤滑ポリマーがポリエチレンオキサイドをムチン、ポリカルボフィル、あるいはセルロースガムとの混合として含んでいることを特徴とする特許請求の範囲第8項に記載の固形製造物。

【請求項10】 該固形製造物がミネラルイオン源およびフッ素源を含んでなることを特徴とする特許請求の範囲第9項に記載の固形製造物。

【請求項11】 該固形製造物中に、該唾液促進剤が0.1～2%の量で存在し、該潤滑ポリマーが0.001～50%の量で存在し、ミネラルイオン源が0.1～15%の量で存在し、フッ素源が0.1～100ppmの量で存在し、担体が20～99%の量で存在する事を特徴とする特許請求の範囲第10項に記載の固形製造物。

【請求項12】 該固形製造物中に、該唾液促進剤が0.2～1.5%の量で存在し、該潤滑ポリマーが0.001～5%の量で存在し、ミネラルイオン源が0.1～10%の量で存在し、フッ素源が1～5ppmの量で存在し、担体が85～98%の量で存在する事を特徴とする特許請求の範囲第10項に記載の固形製造物。

【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、口腔乾燥症候群の救済・症状軽減のための、固形調剤形態製造物に関する。更に詳しくは、薬学的に許容されている実質的に非腫瘍性担体中に、ポリエチレンオキサイドを含む潤滑ポリマーおよび唾液促進剤を含んでなる、固形調剤形態製造物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】ゼロストミア(Xerostomia、口腔乾燥症)は唾液分泌不全の結果によるものであり、様々な状態や原因となる薬品に関連している。状態としては、シッカ症候群(シェーグレン症候群)、乾癬症、多関節症難症 等のような病的な状態の結果であることがある。1986年の国際歯科研究学会報文によれば、30以上の通常使用される薬品が副作用として口腔乾燥を挙げられており、その中で最も有力なものとして、鎮痛剤、鎮静剤、利尿剤や店頭取引の抗ヒスタミン剤でさえ含んでいると同時に、昇圧剤や抗うつ薬がある。更に、顔部・頭部の腫瘍に対する放射線治療の様な処置も口腔乾燥の感を生じさせる。また、年齢やストレスもゼロストミアに関連している。

【0003】唾液分泌不全はしばしば、口内の舌を濡くような感覚、会話、食事、味覚等の困難さと言ったような症候群に原因がある。それは枯損(炎症性)、バクテリア性唾液腺炎、歯腐病、および歯の腐蝕へと導くこともある。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】口腔乾燥患者は様々な自己治療法を適用している。しかし何れも十分なものでは無い。水分や人工唾液のような液体治療は、短期間では効果が有り、人工唾液は天然唾液と同じ様な内容であるが、シトリックリンツやハードキャンディのような固形助剤は歯のエナメル質を損傷することがあり、また潤滑の點めにはあまりない。

【0005】ヤボランジ試験体のピロカルピンは、成功した唾液促進剤(催唾剤)として使用されている。しかし、その薬品は、過剰薬や過剰分泌分泌のような非特異的系統的副作用の甚大なことを齎すること知られている。ムスカリン性付着薬である。その薬品はまた使用を誤ると、心臓停止の危険性も有している。

【0006】文脈には様々な口腔乾燥の不快感を和らげる試みが為されている。米国特許第4,088,788号に記載されているようないくつかのものは、唾液を出すことを誘発する嚙嚼の刺激を使用しており、また米国特許第4,490,372号にあるいくつかのものは、咀嚼と味覚の刺激を齎するよう酸を含むチューイングガムを使用している。米国特許第5,156,845号には、酸味を付け、口腔乾燥を軽減するよう味覚の刺激を採用したトローチを教示しており、また歯の再ミネラル化を齎するよう、フッ素源を含んでいる。米国特許

第4、265、877号には同様の目的からフッ素源を含むチューイングガムを記載している。

【0007】ハッチンソンはニュージーランド発祥、7:30、1987において、人工唾液錠剤の開発を記述している。彼は人工唾液を使用していたが、それは「無いよりはまし」程度の特許であった。その理由は「短時間内に型の成形を支持しており、煮られる効果は液体が連続的にできるまでは一時的なものであり、それは極めて社会生活上不便なものであり、製品に使用されているソルビトールは舌と粘膜に刺激を産生させる。2%溶液としてポリエチレンオキサイドが有効的に使用されていたことは記すべきことであるが、ハッチンソンは、ゆっくりぬめた時に、少量の水を要し、口内で溶解し、粘膜を保護し、口腔乾燥症を軽減するような錠剤を開発しようとする。ポリエチレンオキサイド単独あるいはクエン酸と組合わせた70~90%のポリエチレンオキサイド(着香料、甘味料有り無し)を含む組成が開発された。「数ヶ月の悲惨な結果」の後に、多分周囲からの水分吸収によるものであるような錠剤の流れ特性を阻害するようであったので、クエン酸を取り除かれた。

【0008】ハッチンソンは明らかにクエン酸に何の利点も見いだしておらず、その組成の面からその使用を取り止めた。その一方で本発明では、もし適当に組成すれば、ポリエチレンオキサイドとクエン酸の両方を採用することによって、口腔乾燥症併発諸病・症状軽減をするのに非常に効果的な製品を生み出すことが出来ることを発見した。

【0009】従って、本発明の目的は、口腔乾燥症候群を助けるのに有効な新規な組成物を提供することである。利点のこの目的および他の目的は以下の記載から当業者に対し明らかにされていく。

【0010】

【課題を解決するための手段】本発明は、口腔乾燥症候群の軽減のための、図形調剤形態製造物に関する。更に詳しくは、薬学的に許容されている実質的に非腐蝕性担体中に、ポリエチレンオキサイドを含む潤滑ポリマーおよび唾液促進剤を含んでなる、図形調剤形態製造物に関する。

【0011】本発明によって、口腔乾燥症の軽減のための図形調剤形態製造物を提供することになる。図形調剤形態は、トローチ、タブレット、チューイングガム、錠剤等の形態であり、ポリエチレンオキサイドを含む潤滑ポリマー、唾液促進剤、および薬学的に認可された実質的に非腐蝕性の担体である3種の基本的な構成要素を含んでなるものである。組成物は好ましくはミネラルイオン源や、フッ素源となるものを含んでいてもよい。

【0012】本発明の製造物においては、従来公知の非腐蝕性あるいは低腐蝕性、即ち実質的に非腐蝕性であるような担体物質あるいは組成物を使用することが出来

る。それゆえ、ここではトローチ、タブレット、チューイングガム、錠剤等の組成中に使用される担体物質が用いられる。使用される非腐蝕性あるいは低腐蝕性ポリオールの例としては、ソルビトール、ガラクトール、イソマルトース等があげられる。好ましい担体は、約10~100%のソルビトール、好ましくは約40~98%、最も好ましくは約80~97%に、キシリトールを0~90%、好ましくは2~60%、最も好ましくは3~20%を組合わせた構成のものである。担体は更に図形調剤形態中、約20~99%、好ましくは約85~98%を構成するものである。

【0013】本発明に使用される唾液促進剤(「唾液刺激剤」)は、口内pHを歯の脱ミネラル化を生じること十分な程度に低くすることが出来るような、薬学的に許可されている有機酸である。例としては、クエン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、フマル酸等があげられる。クエン酸がその中でも好ましい薬剤である。唾液促進剤は一般的に、組成物の約0.1~2%、好ましくは約0.2~1.5%の量で存在する。その結果として、本発明の組成物は50%水溶液の状態では、約3~5のpH値を示す。

【0014】本発明の組成物は、潤滑目的のポリマーを約0.001~50%で、好ましくは0.01~5%の量で含んでいる。潤滑ポリマーは、通常、8,000~4,000,000、好ましくは約200,000,000~4,000,000,000の分子量を有するポリエチレンオキサイド(PEO)を含むものである。ポリエチレンオキサイドは単独あるいは、ムチン、セルロースガム、ポリカルボフィル等の他の潤滑ポリマーとの組合わせて使用することが出来る。もしそれらが含まれる場合には、他のポリマーは組成物の約5%まで、好ましくは約2%まで含み出すことが出来る。ポリエチレンオキサイドは、天然唾液中で潤滑を行う糖蛋白質のレベルでその優れた潤滑特性やムチンとともに連絡性化合物を形成するその能力から、口腔内で使用に特別に適している。

【0015】本組成物は歯の脱ミネラル化を引き起こす傾向を有するから、好ましくはミネラルイオン源やフッ素源となるものを含有する。ミネラルイオンは一般に溶液中に存在するものであり、ナトリウム、カルシウム、マグネシウム、リン酸等のイオンを含む。ミネラル値としては約0.1~1.5%、好ましくは約0.3~1.0%の量で存在する。フッ素は通常0.1~100ppm、好ましくは約1~5ppmの量で存在する。組成物は通常の図形調剤形態物質に含まれる他の要素を含むことも出来、その例としては着香料、着色料等がある。

【0016】臨床試験は様々な口腔乾燥症候群の効果を評価すべく行われた。第1段階として、5種類の図形調剤、1種のトローチおよび2種のチューイングガムが較べられた。協力者には、試験の初めと1週間使用後

の被験物に対して9点スケールで評価をするよう要請した。結果は平均化され、それからはトローチの形態が最も好ましいことが判った。結果の一部を以下の表1に示す。表中、セルロースガムを含む市販の経口リンスと、本経口リンス

\* クエン酸、市販の味のムチン、ポリエチレンオキシサイドの3者を含むトローチが比較されている。

【0017】

【表1】

トローチ

質問	基準7日	1週間後	変化量	基準7日	1週間後	変化量
乾燥性	4.91	5.73	+16.1	4.44	5.84	+31.5
食感	5.76	5.91	+2.6	6.32	6.60	+4.4
話感	5.76	6.36	+10.4	5.80	6.32	+9.0
平均	5.48	6.00	+9.7	5.52	6.25	+15.0

※変化量は%

【0018】トローチは、乾燥性においてはほぼ2倍のレベルであり(31.5%対16.1%)、全体として3種の評価点(乾燥性、食べ易さ、話し易さ)での組み合わせだった改良点は、トローチで15%であったのに対し、経口リンスでは9.7%でしかなかった。トローチの味の点は全体的に「普通に好ましい」であったのに対し、経口リンスは「普通」であった(9点スケール評価で7.6対5.9)。

※

クエン酸のみ含有

クエン酸及びPBO

質問	基準7日	1週間後	変化量	基準7日	1週間後	変化量
乾燥性	5.30	5.50	+3.8	4.80	5.40	+12.5
食感	5.40	5.90	+9.3	5.40	6.30	+16.7
話感	6.30	6.40	+1.6	5.80	6.40	+10.3
違和感	5.50	5.70	+3.6	5.10	5.70	+11.8
平均	5.63	5.83	+4.6	5.28	5.95	+12.8

【0021】全体として、4種の評価点(乾燥性、食べ易さ、話し易さ及び乾燥性の違和感の程度)での組み合わせだった改良点は、クエン酸単独のトローチが4.6であったのに対し、クエン酸/ポリエチレンオキシサイドを含むトローチでは12.8であった。さらに西試薬を

含むトローチは、クエン酸単独のトローチよりも唾液分泌に対する刺激の点でより好ましいことが判った。この結果は以下の表3に示す。

【0022】

【表3】

## 唾液流出速度の比較

	刺激無し	刺激有り		
		25%ED 酸のみ	EDD酸含有ED-F	ED 酸/EDD酸含有ED-F
グループI	0.09	0.40	0.34	-
(変化%)		(+344%)	(+277%)	-
グループII	0.11	0.49	-	0.57
(変化%)		(+345%)	-	(+418%)

【0023】この表3の結果において、流速は、耳下腺と顎下腺/舌下腺の半分の流速の総和を元に、ml/分

で表されている。変化%は刺激無し時の流速からの変化量を示す。

【0024】ケエン酸のみを含有するトローチではあ

った唾液分泌で2倍以上であるが、ポリエチレンオキ

サイトの添加で唾液分泌は4倍以上になった。

【0025】生体外での脱ミネラル化/再ミネラル化の

研究が、歯のエナメル質に関する本製品の安全性として

の特徴を確立すべく行われた。あるpHサイクリングプ

ロトコルが確立され、その中では、エナメル試料は試験

製品(50%溶液の形態)への5~15分間浸漬によっ

て次に行われるデミネラル化する酢酸溶液に約8時間浸

漬され、それから約17時間ミネラル化溶液に浸漬さ

れ、その後、次の14日の期間行われる。エナメルはそれ

から横断ミクロ硬さ試験によって2つの層で試験さ

れ、あわせて走査電子顕微鏡での観察が行われた。0.

05%フッ化ナトリウムリンが基準として使用され、

顕著な脱ミネラル化は起きていなかった。ミネラル要素

無しのトローチでは、市販のソルビトールベースのキャン

ディが脱ミネラル化が起きていたのに対し、同様に脱

ミネラル化が起きていた。ポリエチレンオキサイトとク

エン酸とミネラル源を含むトローチは、他のトローチよ

りも実質的に低い脱ミネラル化の程度しか観察されな

かった。行われた試験は、本発明のトローチよりも約10

0倍フッ素を含むフッ素リンや歯磨き粉処方に對し調

整された。本発明において以外に、pHレベルでフ

ッ素を含有する製品で酢酸によって生じた深刻な損傷を

回復することは不可能であった。それにも拘らず、本発

明のミネラル含有トローチは、脱ミネラル化試験の不利な

\*な効果を釣り合わせるに十分な保護効果を提供できるよう

に思われる。走査電子顕微鏡からは、フッ素、カルシウ

ム、リン酸を含有する試験トローチの優位性を目視で確

認できた。

【0026】トローチは以下の様なハードキャンディ製

造に於ける通常の手順で調整された、キシリトール及び

ミネラル源を有するあるいは無しでフッ素源を含む市販のソ

ルビトール溶液は、大気圧下あるいは減圧下で約160

°Cに加熱された。溶解物は約125°Cに冷却され、溶解

物を懸拌すると同時にケエン酸が添加された。105°C

で、溶解ポリマーが分離されたソルビトール溶液に懸濁

され、溶解物を懸拌すると同時に添加された。溶液は冷

却され、温度が80~90°Cの範囲になった時に、アモ

ルファス結晶ソルビールの核形成に適當の粒子径の極

微ソルビトール粉が約0.01~1%、好ましくは0.1

~0.5%の量で添加される。得られた溶解混合物は温

度が75~90°Cの範囲の間に型に入れられ、それから

30分から5時間の間、硬化される。硬化時間はトロー

チ組成物に含まれる要素や、その大きさ(通常0.5~

5g程度)、型のタイプに応じて決定される。本発明に

よるトローチ組成物の例としては以下の実施例1から4

に述べられている組成である。なお、ミネラルと書かれ

ているものは塩化カルシウム、リン酸カルシウム、塩化ナ

トリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウムからなっ

ており、またフッ素源としてはフッ化ナトリウムを使用し

た。

【0027】

【実施例】

実施例1

% (wt. Av)

9	19
ミネラル（ファ素2 p p m含有）	0.9
PEO（分子量4,000,000）	0.7
クエン酸	0.7
水	2.5
香料、着色料	0.3
ソルビトール溶液	残部（100となる）

## 【0028】実施例2

	% (wt/wt)
水素化処理酸粉加水分解物	20.0
ミネラル（ファ素1 p p m含有）	0.9
PEO（分子量200,000）	1.5
リンゴ酸	0.5
水	2.0
香料、着色料	0.2
ソルビトール溶液	残部（100となる）

## 【0029】実施例3

	% (wt/wt)
ミネラル（ファ素5 p p m含有）	0.9
PEO（分子量600,000）	0.7
アスコルビン酸	0.3
クエン酸	1.0
水	2.5
香料、着色料	0.4
キシリトール	10.0
ソルビトール溶液	残部（100となる）

## 【0030】実施例4

	% (wt/wt)
ミネラル（ファ素3 p p m含有）	0.9
PEO（分子量4,000,000）	0.7
PEO（分子量9,000）	30.0
フマル酸	0.2
水	3.0
香料、着色料	0.4
キシリトール	30.0
ムチンMX（キシリトール中、5%）	1.5
ソルビトール溶液	残部（100となる）

## 【0031】実施例5

\* ユーロンの圧縮力で圧縮され製造された。

タブレットとして、以下の組成の混合物が約20キロニエ

	% (wt/wt)
混合デキストリン	42.0
ミネラル（ファ素4 p p m含有）	0.2
クエン酸	2.0

11	12
香料、着色料	0.2
タルク	0.9
P.E.O (分子重4,000,000)	0.5
P.E.O (分子重200,000)	0.1
ソルビトール	残部 (100となる)

【0032】 チューイングガムを製造するように、以下※ \*の諸要素を昇温下で混合した。

	% (wt/wt)
チューイングガムベース (ドライフュス社製)	24.0
水素化処理糖加水分解物	11.5
ムチンMS (キシリトール中、8%)	6.0
水	1.9
香料、着色料	0.4
グリセリン	1.0
カプセル化クエン酸 (バルケム社製)	0.5
P.E.O (分子重4,000,000)	0.5
P.E.O (分子重600,000)	0.1
レシチン	0.4
粉末クエン酸	0.4
ミネラル (フッ素 1 ppm 含有)	0.3
カルシウムサッカリン	0.1
ソルビトール	残部 (100となる)

【0033】 以下の組成物を加熱し、熔融キシリトール ※入れられ、その後堅くゼリー状密度の製品となるよう (350g) に包んだ後に、所望の水分含量となるまで 更に蒸発させられた。  
蒸発させ、錠剤が調整された。得られた混合物は、型に※

	% (wt/wt)
ゼラチン	100
水素化処理グルコースシロップ	500
キシリトール	350
クエン酸	35
ミネラル (フッ素 1 ppm 含有)	90
P.E.O (分子重600,000)	12
香料、着色料	3
水	215

【0034】

【発明の効果】 本発明は、口腔乾燥症候群の救済・症状 46  
の軽減のための、固形調剤形態製造物に関し、薬学的に許  
容されている実質的に非調剤性担体中に、ポリエチレン  
オキサイドを含む潤滑ポリマーおよび唾液促進剤を含ん  
でなる、固形調剤形態製造物である。本発明によって、  
口腔乾燥症候群の軽減に非常に有効な固形調剤形態製造物  
を提供する事が出来た。

【0035】 本発明は前述の実施態様に関連して記述さ  
れているが、多くの他の変更、修飾については当業者が  
とって明らかである。また、開示されている実施態様は  
本発明の一部であり、それによって制限されない。本明  
細書において、特に記載の無い限り、全ての「部」「パ  
ーセント」は重量によるものであり、全ての温度は℃で  
ある。



フロントページの続き

(72)発明者 クーチェン・イェー  
アメリカ合衆国 67090 ニュージャージ  
ー州 ウェストフィールド ゴールド・エ  
ッジ 216  
(72)発明者 ブランク・ジェイ・セナ  
アメリカ合衆国 11223 ニューヨーク州  
ブルックリン アベニュー・ティ 369

(72)発明者 フィル・ジェイ・オーツ  
アメリカ合衆国 67945 ニュージャージ  
ー州 メンダム グレンガレイ ドライブ  
26  
(72)発明者 マニュエル・エム・ローグ  
アメリカ合衆国 67110 ニュージャージ  
ー州 ナットレイ ハリソン ストリート  
269